

Educação Médica Contínua

Manifestações Cutâneas das Rasopatias

Virgínia Coelho de Sousa¹, Inês Marques Fonseca², Ana Cordeiro³, Maria João Paiva Lopes⁴

¹Interna de Dermatologia e Venereologia/Dermatology and Venereology Resident, Hospital de Santo António dos Capuchos, Centro Hospitalar de Lisboa Central, Lisboa, Portugal

²Assistente Hospitalar de Pediatria/Consultant of Pediatrics, Hospital do Barreiro, Centro Hospitalar do Barreiro/Montijo, Barreiro, Portugal

³Assistente Hospitalar de Pediatria/Consultant of Pediatrics, Hospital Dona Estefânia, Centro Hospitalar de Lisboa Central, Lisboa, Portugal

⁴Assistente Hospitalar Graduada de Dermatologia e Venereologia/Graduated Consultant of Dermatology and Venereology, Serviço de Dermatologia, Hospital de Santo António dos Capuchos, Centro Hospitalar de Lisboa Central, Lisboa, Portugal

RESUMO – As rasopatias são doenças do desenvolvimento associadas a mutações da via RAS/MAPK. Nos últimos anos, o estudo das vias de sinalização intracelular permitiu a caracterização deste grupo de doenças genéticas, com manifestações clínicas variáveis e dependentes do gene afetado. As rasopatias podem associar-se a alterações do desenvolvimento cognitivo, doenças cardiovasculares, dismorfismo facial e manifestações cutâneas, assim como a um risco aumentado de neoplasias. Entre estas doenças incluem-se a síndrome de Noonan, a síndrome de LEOPARD, a neurofibromatose tipo 1, a síndrome de Legius, a síndrome de Costello e a síndrome cardio-facio-cutânea. O conhecimento das suas manifestações cutâneas é importante, uma vez que pode ajudar a estabelecer o diagnóstico clínico.

PALAVRAS-CHAVE – Doenças da Pele/etiologia; Proteínas ras/genética; Neurofibromatose 1; Síndrome Cardio-Facio-Cutânea; Síndrome de Costello; Síndrome de Legius; Síndrome de LEOPARD; Síndrome de Noonan.

Cutaneous Manifestations of Rasopathies

ABSTRACT – Rasopathies are a group of developmental diseases associated with mutations in the RAS/MAPK pathway. In the recent years, the study of intracellular signaling pathways allowed the characterization of this heterogeneous group of genetic disorders, with pleomorphic clinical manifestations, depending on the mutated gene. Rasopathies may be associated with cognitive impairment, cardiovascular disease, facial dysmorphism and cutaneous findings, as well as an increased risk of neoplasia. This group includes the Noonan syndrome, LEOPARD syndrome, neurofibromatosis type 1, Legius syndrome, Costello syndrome and cardiofaciocutaneous syndrome. It is important to recognize the cutaneous findings of rasopathies, which can help to establish the clinical diagnosis.

KEYWORDS – Cardiofaciocutaneous Syndrome; Costello Syndrome; Legius Syndrome; LEOPARD Syndrome; Neurofibromatosis 1; ras Proteins/genetics; Skin Diseases/etiology.

INTRODUÇÃO

Os genes da família RAS codificam uma família de proteínas essenciais nas vias de sinalização intracelular e que regulam funções como a sobrevivência, proliferação, diferenciação e senescência celulares.¹ Um grupo heterogéneo de doenças genéticas denominadas rasopatias apresentam mutações na linha germinativa dos genes que codificam proteínas da via de sinalização RAS/MAPK.² Estas doenças têm espetros clínicos distintos mas sobreponíveis nalguns aspetos, predispondo ao desenvolvimento de neoplasias e alterações da mielopoiese na infância.³

O reconhecimento do fenótipo permite o diagnóstico clínico das rasopatias, sendo que este pode ser confirmado na maioria dos casos, pelo recurso a estudos genéticos e moleculares. O tratamento das rasopatias é orientado para o controlo dos sintomas, com um seguimento clínico periódico que visa o diagnóstico precoce das complicações associadas, nomeadamente das doenças cardiovasculares e neoplasias.

A VIA DE SINALIZAÇÃO RAS/MAPK

Os genes da via RAS (*Rat Sarcoma*) são responsáveis pelas

Correspondência: Virgínia Coelho de Sousa
Serviço de Dermatovenereologia - Hospital de Sto. António dos Capuchos - CHLC
Alameda de Sto. António dos Capuchos - 1169-050 Lisboa, Portugal
Tel.: +351 213136300

Recebido/Received
29 Janeiro/January 2017
Aceite/Accepted
19 Fevereiro/February 2017

Educação Médica Contínua

vias de sinalização intracelular que regulam a proliferação, diferenciação e senescência celulares. Estas vias de sinalização são dependentes das proteínas de activação mitogénica (MAPK, *mitogen activating protein kinase*). Estas proteínas foram inicialmente identificadas em tecidos neoplásicos.⁴ Posteriormente, estabeleceu-se a associação de mutações de linha germinativa nas proteínas MAPK com doenças do desenvolvimento, que foram denominadas rasopatias (Fig. 1).⁵

A estimulação dos recetores celulares por intermédio de citocinas, integrinas, fatores de crescimento e outros péptidos provoca a dissociação de guanosina difosfato (GDP) da proteína RAS e o posterior acoplamento da mesma a guanosina trifosfato (GTP). A GTP ativa a proteína RAS e promove a sua interação com outras moléculas efetoras como a proteína RAF (*rapidly accelerated fibrosarcoma*), que corresponde à primeira proteína da via MAPK. A proteína RAF ativa a ERK1/ERK2 (*extracellular signal-regulated kinases*), que são os últimos efetores, regulando a função de várias moléculas citosólicas e intranucleares, responsáveis pela manutenção do ciclo celular.

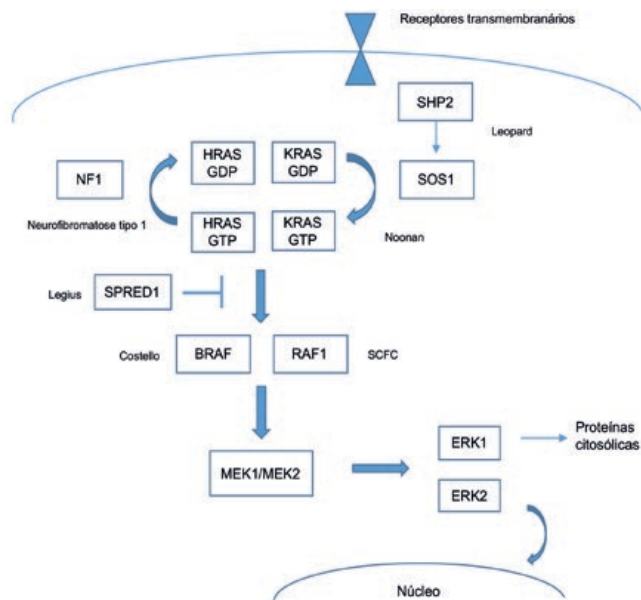


Figura 1 - Via RAS/MAPK.

A via RAS/MAPK foi inicialmente estudada nos processos de oncogénese, uma vez que as mutações somáticas na via RAS têm elevado potencial de oncogénese e estão presentes em 20-30% das neoplasias somáticas.⁶ Contudo, as mutações de linha germinativa na via RAS/MAPK provocam alterações fenotípicas que se sobrepõem clinicamente e que incluem um grau variável de atraso cognitivo, anomalias cardiovasculares, dismorfismo facial, macrocefalia, baixa estatura, alterações cutâneas e em alguns casos predisposição a neoplasias.⁷

Com exceção da síndrome LEOPARD, as mutações identificadas nas rasopatias provocam um aumento da atividade

da proteína mutada, com consequente aumento da sinalização da via RAS/MAPK.

CLASSIFICAÇÃO DAS RASOPATIAS

Alguns autores propuseram dividir as rasopatias em três grupos, dependentes da via metabólica afetada:

- **Síndromes associadas a mutações na porção inicial da via (upstream)**, como as mutações dos genes *PTPN11*, *SOS1* e neurofibromina. Estes doentes apresentam um fenótipo semelhante à síndrome de Noonan, com atraso cognitivo ligeiro e lesões cutâneas pigmentadas. No caso das mutações da *PTPN11* e neurofibromina parece existir um risco aumentado de leucemia mielomonocítica juvenil e doença mieloproliferativa transitória na infância;³

- **Síndromes provocadas por mutações no KRAS e genes da porção inferior da via (downstream)**. Neste caso ocorre um atraso global do desenvolvimento, sendo que os achados cutâneos incluem pregas cutâneas redundantes, alterações da queratinização e dos folículos pilosos;

- **Síndromes provocadas por mutações no gene HRAS**. Este grupo tem um fenótipo semelhante à síndrome de Costello, com propensão a fibrilhação auricular, hiperpigmentação cutânea e tumores de partes moles.⁸

MANIFESTAÇÕES CUTÂNEAS DAS RASOPATIAS

As manifestações cutâneas não são específicas e incluem alterações da pigmentação (efélides, manchas café com leite (MCL)), alterações ectodérmicas (hiperqueratose folicular, alteração dos pelos, descamação ictiosiforme) e lesões hiperplásicas (pele redundante, crescimento papilomatoso).

Cada síndrome caracteriza-se por um conjunto de manifestações clínicas que compõem um fenótipo, cujo reconhecimento é fundamental no estabelecimento da marcha diagnóstica (Tabela 1).

Síndrome de Noonan

A síndrome de Noonan (SN) é geneticamente heterogénea, associando-se a mutações recessivas numa multiplicidade de genes (*PTPN11*, *SOS1*, *KRAS*, *RAF1*, *SHOC2*, *CBL*, *RIT1* e *BRAF*) que provocam um aumento da atividade da via RAS/MAPK.⁹ Poderão existir outras mutações ainda não identificadas que provoquem um fenótipo tipo Noonan.

Cerca de metade dos casos associam-se à mutação do gene *PTPN11*, que codifica a proteína SHP2. A segunda mutação mais frequentemente associada à SN ocorre no gene *SOS1*, que codifica a proteína SOS1.⁷

O fenótipo da SN inclui dismorfias faciais, baixa estatura, anomalias cardíacas congénitas, atraso cognitivo com gravidade variável e alterações da coagulação sanguínea.

A fâcies dos doentes com SN caracteriza-se geralmente por uma frente larga, hipertelorismo, ptose, prega no epicanto, filtro labial elevado e contorno labial pronunciado com angulação superior. Pode observar-se ainda uma linha de implantação capilar posterior baixa, pavilhões auriculares com implantação baixa e em rotação posterior e pescoço largo (Fig. 2).

Na SN é também frequente observarem-se alterações

Tabela 1 - Manifestações cutâneas das rasopatias.

RASOPATIA	MANIFESTAÇÕES CUTÂNEAS FREQUENTES	OUTRAS MANIFESTAÇÕES CUTÂNEAS
Noonan	<ul style="list-style-type: none"> • MCL • Linfedema membros inferiores 	<ul style="list-style-type: none"> • Nevos melanocíticos
Leopard	<ul style="list-style-type: none"> • Lêntigos • MCL escuras 	<ul style="list-style-type: none"> • Efélides axilares ou inguinais • Máculas hipopigmentadas • Onicodistrofia
Neurofibromatose tipo 1	<ul style="list-style-type: none"> • MCL • Efélides axilares e inguinais • Neurofibromas • <i>Nevus anemicus</i> • Hiperpigmentação difusa 	<ul style="list-style-type: none"> • Xantogranulomas • Tumores glômicos • Prurido
Legius	<ul style="list-style-type: none"> • MCL • Efélides 	<ul style="list-style-type: none"> • Lipomas
Costello	<ul style="list-style-type: none"> • Pele laxa e redundante • Lesões papilomatosas peri-orificiais • Pregas palmo-plantares pronunciadas 	<ul style="list-style-type: none"> • Hiperpigmentação • Hiperqueratose palmo-plantar (adultos)
Cardio-fascio-cutânea	<ul style="list-style-type: none"> • Cabelo encaracolado curto • Descamação ictiosiforme • Hiperqueratose folicular 	<ul style="list-style-type: none"> • Nevos melanocíticos • MCL • Uleritema ofriogenes

da morfologia torácica, nomeadamente *pectus excavatum inferior/carinatum superior*. Até 80% dos doentes sofrem de anomalias cardíacas congénitas, particularmente estenose pulmonar, cardiomiopatia hipertrófica, tetralogia de Fallot ou

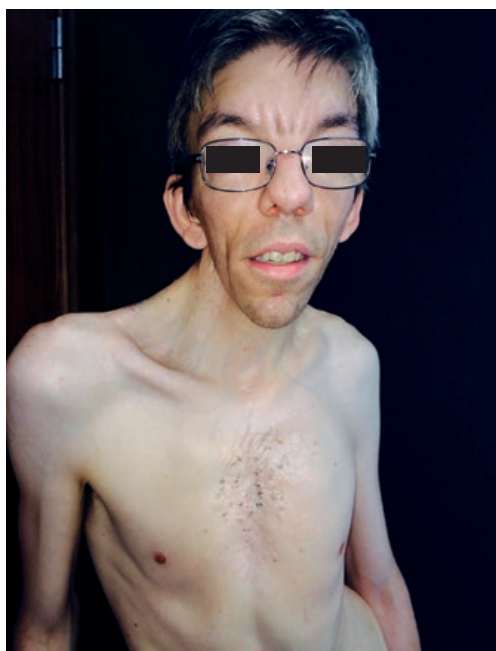


Figura 2 - Adulto com síndrome de Noonan (fotografia cedida pelo Dr. André Laureano Oliveira).

anomalias dos septos interauriculares ou interventriculares. O défice cognitivo nestes doentes é habitualmente ligeiro.¹⁰

As manifestações cutâneas da SN são discretas e parecem depender da mutação causal. Incluem manchas hiperpigmentadas, malformações linfáticas com linfedema dos membros inferiores e malformação dos capilares.

Os doentes com SN têm um risco aumentado de neoplasias, nomeadamente hematológicas (leucemia mielomonocítica juvenil) e de origem mesenquimatosa (rabdomiossarcoma), entre outras neoplasias menos frequentemente observadas.¹¹ A mutação no gene *PTPN11* associa-se ao desenvolvimento de uma síndrome mieloproliferativa transitória na infância.¹²

Síndrome LEOPARD

A síndrome de LEOPARD (SLP) tem uma transmissão autossómica dominante. Resulta de uma mutação do gene *PTPN11* que provoca uma inibição da via RAS/MAPK, ao contrário do que ocorre na SN em que há uma mutação *PTPN11* ativadora da via.^{7,13}

O seu nome é um acrónimo que agrupa as principais manifestações clínicas: lentigos, anomalias eletrocardiográficas, hipertelorismo ocular, estenose pulmonar, anomalias genitais, atraso do crescimento e surdez neurosensorial (*lentigines, electrocardiographic conduction defects, ocular hypertelorism; pulmonary stenosis, abnormalities of genitals, retarded growth; deafness*). Paradoxalmente, os indivíduos afetados apresentam um fenótipo muito semelhante ao da SN, apesar de, como já referido, a mutação ser inativadora da via RAS/MAPK. Este fenótipo surge ao longo dos anos, particularmente as MCL, que são de aparecimento tardio. A morfologia da face

Educação Médica Contínua



Figura 3 - Adulto com suspeita de síndrome de Leopard, aguardando confirmação por estudo genético. Observam-se múltiplas máculas lentiginosas com predomínio na face (fotografia cedida pela Dra. Eugénia Matos Pires).

é semelhante à observada na SN. A anomalia cardíaca mais frequente é a cardiomiopatia hipertrófica, embora cerca de 25% dos casos apresentem estenose pulmonar.^{14,15} As alterações eletrocardiográficas ocorrem em 75% dos casos.¹⁴ Cerca de metade dos doentes tem história de criptorquidia bilateral e podem surgir outras alterações genitais como hipospádia e atraso do desenvolvimento dos caracteres sexuais secundários. A surdez neurosensorial afeta até 25% dos doentes e pode ser diagnosticada na infância ou surgir na idade adulta. Quando há atraso cognitivo, este é habitualmente ligeiro.⁷

Relativamente às manifestações cutâneas, são características



Figura 4 - MCL *noir* localizada na região lombar de uma doente com suspeita de Síndrome de Leopard. Observam-se também MCL típicas e máculas lentiginosas dispersas (fotografia cedida pela Dr. Eugénia Matos Pires).

as manchas lentiginosas (Fig. 3). Estas são habitualmente de aparecimento tardio, surgindo ao longo da vida. Este facto dificulta inicialmente o diagnóstico diferencial com a SN. As manchas lentiginosas são de coloração mais escura do que as MCL, embora muitos doentes apresentem também MCL típicas (Fig.s 4 e 5). Estas manchas lentiginosas predominam na face e porção superior do tronco, são independentes da exposição solar e poupam as mucosas.^{7,16}



Figura 5 - Máculas lentiginosas axilares num adulto com suspeita de Síndrome de Leopard (fotografia cedida pela Dr. Eugénia Matos Pires).

Foi recentemente descrita uma síndrome semelhante à SLP, mas provocada por mutações nos genes *SASH1*. Esta síndrome provoca hiperpigmentação semelhante a MCL, bem como áreas hipopigmentadas dispersas pelo tronco e membros.¹⁷

Neurofibromatose tipo 1

A neurofibromatose tipo 1 (NF1) é a síndrome neurocutânea mais frequente, com uma prevalência estimada de 1:2500 nados-vivos.¹⁸ A sua transmissão é autossómica dominante, embora frequentemente as mutações sejam de novo, podendo por este motivo não existir história familiar. Deve-se à mutação do gene da neurofibromina, localizado no cromossoma 17.¹⁹ A neurofibromina é uma proteína inibidora da via RAS/MAPK, pelo que a sua mutação origina um aumento da atividade da via.²⁰

As manifestações clínicas da NF1 são muito variáveis e dependem da idade do indivíduo afetado.¹⁸ Os critérios de diagnóstico clínico para a NF1 foram atualizados pelo National Institute of Health (NIH), devendo ser cumpridos pelo menos dois:

- Presença de seis ou mais MCL de diâmetro superior a 5 mm na idade pré-pubertária e maior do que 15 mm na idade pós-pubertária;

Educação Médica Contínua

- Dois ou mais neurofibromas de qualquer tipo ou presença de um neurofibroma plexiforme;
- Efélides axilares ou inguinais;
- Dois ou mais nódulos de Lisch, que correspondem a hamartomas da íris;
- Glioma do nervo óptico;
- Deformações ósseas como displasia esfenoidal, diminuição da camada cortical óssea, pseudoartrose;
- Um familiar de primeiro grau afetado.²¹

Estes critérios são muito sensíveis e específicos quando aplicados na idade adulta, embora a sua sensibilidade seja inferior nas crianças com menos de 8 anos, provavelmente por muitos indivíduos ainda não terem desenvolvido o fenótipo completo.²²

As manifestações cutâneas mais frequentes na NF1 estão englobadas nos critérios de diagnóstico acima descritos. As MCL são o critério mais importante em idade pediátrica, uma vez que estão presentes em cerca de 100% dos casos. Habitualmente estão presentes ao nascimento ou surgem pouco tempo depois, sendo que cerca de 90% dos doentes as desenvolvem no primeiro ano de vida.¹⁸ Clinicamente apresentam uma coloração acastanhada homogénea e um bordo liso e regular. A tonalidade é variável, sendo claras na infância precoce, escurecendo ao longo da infância tardia e voltando a clarear na idade adulta. O seu tamanho é variável, mas para que possam ser incluídas como critério diagnóstico devem ter pelo menos 5 mm na infância e 15 mm após a puberdade.

Embora as MCL sejam sugestivas de NF1, não são patognomónicas desta doença. Podem surgir noutras rasopatias e em indivíduos saudáveis. Em alguns doentes com NF1 podem observar-se manchas hiperpigmentadas irregulares, com ou sem hipertricose associada, que podem corresponder a neurofibromas plexiformes superficiais e são por vezes confundidos com MCL gigantes.¹⁸ As efélides axilares e inguinais são incluídas nos critérios diagnósticos da NF1 (Fig. 6). Contudo,



Figura 6 - Efélides axilares num adulto com neurofibromatose tipo 1.



Figura 7 - Neurofibroma superficial.

não são específicas uma vez que podem surgir noutras síndromes, nomeadamente na síndrome de Legius.²³ Correspondem a máculas pigmentadas de coloração acastanhada que se desenvolvem durante a infância, geralmente após o segundo ano de vida. As efélides podem também surgir na face, região cervical e tronco.

Os neurofibromas correspondem a tumores benignos que derivam da bainha neural dos nervos periféricos. São constituídos por células de Schwann, fibroblastos e células perineurais, bem como abundante matriz extracelular.²⁴ Os neurofibromas podem surgir após a infância, pelo que se podem passar anos até que o doente apresente este critério diagnóstico.²² Os neurofibromas têm uma classificação heterogénea. Podem dividir-se em dois grupos: superficiais e profundos. Os neurofibromas superficiais podem ser cutâneos ou subcutâneos, sendo frequentemente identificáveis ao exame clínico (Fig. 7). Os neurofibromas profundos não são geralmente detetáveis no exame clínico. Os neurofibromas subcutâneos e os profundos correspondem aos denominados neurofibromas plexiformes na classificação NIH.¹⁸

Os neurofibromas cutâneos são os mais frequentes surgindo habitualmente após os 8 anos de vida e aumentando de número com a idade. Caracterizam-se por



Figura 8 - Neurofibromas mamilares e areolares numa mulher com neurofibromatose tipo 1.

Educação Médica Contínua

lesões sobrelevadas, de consistência elástica e depressíveis à palpação (*button holing sign*). Podem surgir em qualquer localização, embora sejam mais frequentes no tronco. Nas mulheres adultas têm predomínio na região areolar e periareolar (Fig. 8). Os neurofibromas subcutâneos são frequentemente denominados por plexiformes, por apresentarem este padrão histológico. Clinicamente podem ser difusos e de consistência elástica ou nodulares e de consistência firme (Fig. 9). São frequentes na região cervical onde podem ser confundidos com adenopatias.¹⁸



Figura 9 - Massa de consistência elástica e superfície lobulada, correspondente a um neurofibroma subcutâneo plexiforme.

Adicionalmente às manifestações cutâneas incluídas nos critérios diagnósticos, os doentes com NF1 podem manifestar muitas outras alterações cutâneas, como *nevus anemicus*, *xantogranulomas juvenis* e tumores glômicos.²⁵

Os *nevus anemicus* (NA) são máculas ou manchas hipopigmentadas, com contorno irregular e aspeto lobulado. A sua observação clínica é difícil, uma vez que podem ser muito subtis. Podem ser únicos ou múltiplos e surgem em qualquer localização anatômica, embora sejam mais frequentes na região pré-esternal (Fig. 10).²⁶ Os NA surgem geralmente na infância, embora muitas vezes os pais não se apercebam da sua existência, podendo estar presentes em até 50% das crianças com NF1.²⁷ Desta forma, é necessário proceder a uma procura sistemática destas lesões ao exame objetivo, bem como inquirir os pais acerca da observação de manchas esbranquiçadas durante o banho, períodos febris ou exercício físico. Os NA parecem ser provocados por alterações da reatividade local dos capilares às catecolaminas, com uma vasoconstrição aumentada.²⁷ São mais facilmente observáveis em ocasiões em que há vasodilatação da pele circundante. A fricção induz vasodilatação, pelo que pode torna-los mais evidentes relativamente à pele adjacente. Histologicamente não se observam alterações relativamente



Figura 10 - *Nevus anemicus* associado a NF1. Na região perimamilar esquerda observa-se discreta mancha hipopigmentada, com contorno lobulado. O *nevus anemicus* pode frequentemente passar despercebido ao exame objetivo.

à pele normal circundante, o que corrobora a hipótese de resposta catecolaminérgica.²⁶ Os NA não foram até ao momento descritos em outras dermatoses com MCL, pelo que se consideram altamente preditivos de NF1 (Fig.11).

Os xantogranulomas juvenis são o subtipo mais frequente de histiocitose de células não Langerhans. São relativamente frequentes na NF1, embora as lesões tendam a desaparecer ao longo dos anos, pelo que não são geralmente observáveis



Figura 11 - Criança com neurofibromatose tipo 1. Observam-se múltiplas manchas café com leite, efélides inguinais e *nevus anemicus* periareolar esquerdo.

na infância tardia ou idade adulta. Na presença de MCL e xantogranulomas juvenis, alguns autores defendem uma elevada probabilidade de se confirmar o diagnóstico clínico de NF1 no futuro.²⁸

A associação entre a NF1 e os tumores glômicos foi definitivamente confirmada quando se detetou a inativação do gene *NF1* nas células destes tumores benignos.²⁹ A origem é vascular, derivando do corpo glômico, responsável pela regulação local do fluxo sanguíneo nos capilares. Localizam-se mais frequentemente nas regiões acrais, particularmente nos dedos, região periungueal ou subungueal. São dolorosos à palpação e quando ocorrem alterações da temperatura local. São mais frequentes nos adultos com NF1, não se observando habitualmente na infância.^{26,30}

Os indivíduos com NF1 apresentam uma pele mais escura em comparação com familiares não afetados. Esta tendência para a hiperpigmentação, também evidente nos casos de mosaïcismo com NF segmentar (Fig. 12), resulta de um estímulo da melanogénese, provocado pelo aumento da atividade da via RAS/MAPK.³¹



Figura 12 - Neurofibromatose tipo 1 segmentar, com múltiplas MCL, efélides e neurofibroma superficial. Observa-se ainda um *halo nevus*. A tonalidade da pele envolvida é mais escura do que a pele sã.

Por último, a NF1 associa-se a um risco aumentado de neoplasias relativamente à população saudável, sendo as mais frequentes os gliomas do nervo óptico (incluído nos critérios diagnósticos) e os tumores da bainha nervosa que surgem nos neurofibromas plexiformes.^{32,33} O desenvolvimento de neoplasia nos neurofibromas plexiformes associa-se a uma segunda mutação somática no gene *NF1*.³⁴ Existe também um risco aumentado de outras neoplasias relativamente à população saudável.³⁴ O risco de melanoma nos doentes com NF1 é desconhecido. Contudo, a mutação do gene *NF1* é frequentemente descrita nesta neoplasia, particularmente no melanoma desmoplásico.³⁵

Síndrome de Legius

A síndrome de Legius (SL) caracteriza-se pela presença de MCL com ou sem efélides axilares e inguinais, associada a macrocefalia e atraso cognitivo ligeiro.²³ A sua transmissão é autossómica dominante, sendo provocada por uma mutação do gene *SPRED-1*. Este gene codifica a proteína *Spred-1*, a qual tem uma função supressora da via RAS/MAPK. Assim, a mutação deste gene provoca uma perda da regulação da via RAS/MAPK, com um aumento da sua atividade fisiológica.³⁶

Os achados cutâneos da SL sobrepõem-se aos da NF-1, pela presença de MCL e efélides axilares ou inguinais (Fig. 13). Cerca de 1/3 dos doentes com SL cumprem os critérios NIH para NF-1 (presença de MCL e efélides), o que coloca em causa a especificidade dos mesmos.³⁶ Os neurofibromas surgem com a idade, o que dificulta o diagnóstico diferencial entre SL e NF1 na infância. Nestes casos é útil proceder à confirmação genética.³⁷



Figura 13 - Efélides inguinais e manchas café com leite numa criança com suspeita de síndrome de Legius.

A SL poderá associar-se a um risco aumentado de neoplasias, estando descritos casos de leucemia mieloblástica aguda em crianças com SL.³⁸ Esta associação deve-se ao papel do gene *SPRED1* na regulação da hematopoiese, por intermédio da inibição da proteína ERK. A ausência de atividade da proteína *Spred-1* provoca uma hiperatividade da via RAS/MAPK. Este mecanismo molecular foi identificado em casos de leucemia mieloblástica aguda em crianças, com ou sem mutação de linha germinativa no gene *SPRED1*.³⁹

Síndrome de Costello

A síndrome de Costello (SC) resulta de mutações do gene *HRAS*, com transmissão autossómica dominante.⁴⁰ Manifesta-se clinicamente desde o período pré-natal, frequentemente com polidrâmnios, macrossomia e ameaça de parto pré-termo. No período neonatal podem surgir hipotonia e dificuldades alimentares, que condicionam na maioria das crianças afetadas um atraso do desenvolvimento psicomotor e uma má

Educação Médica Contínua

progressão estaturoponderal. Embora o perímetro craniano possa ser normal, as crianças têm um aspeto macrocefálico e uma fâcias característica, nomeadamente região frontal ampla, boca grande com lábios proeminentes, nariz pequeno e com ponte nasal deprimida, prega no epicanto e linha de implantação capilar baixa. Os pavilhões auriculares têm implantação baixa e rotação posterior. A rotação cubital do punho e do 5º dedo são comuns, bem como a retração do tendão de Aquiles, osteopenia e cifoescoliose. Cerca de 2/3 dos doentes é identificada uma cardiopatia, que pode surgir como congénita ou manifestar-se posteriormente com hipertrofia do miocárdio ou taquicardia supraventricular.⁴¹ Os indivíduos afetados têm frequentemente dificuldades na aprendizagem. A sua personalidade é caracteristicamente extrovertida e alegre.¹⁸

Na SC as manifestações dermatológicas não são específicas. Frequentemente observa-se um cabelo curto e encaracolado e lesões papilomatosas periorificiais na face, que podem estar presentes desde a infância ou surgir na adolescência. Por vezes surgem lesões papilomatosas noutras localizações como nas superfícies articulares e região perianal.¹⁸ Pode observar-se também hiperpigmentação das pregas cutâneas, pele laxa e redundante e acentuação das pregas palmoplantares.⁴² Ao longo dos anos surge hiperpigmentação e hiperqueratose palmoplantares.

Os doentes com SC têm um risco aumentado de neoplasia, com uma probabilidade de cerca de 15% ao longo da vida.^{43,44} O rabdomiossarcoma embrionário e o neuroblastoma são os mais frequentes na infância, enquanto a neoplasia da bexiga ocorre sobretudo no adulto.^{18,45}

Síndrome cardio-facio-cutâneo

A síndrome cardio-facio-cutânea (SCFC) é uma doença rara de transmissão autossómica dominante, cuja mutação mais frequente ocorre no gene *BRAF*, estando também descritas mutações nos genes *MAP1K1*, *MAP2K2* e *KRAS*.^{46,47}

O fenótipo da SCFC não é específico e sobrepõe-se ao de outras rasopatias, particularmente ao da SN. Contudo, o atraso cognitivo é mais grave nos doentes com SCFC. Esta síndrome manifesta-se no período pré-natal por polidramnios. No período neonatal ocorrem frequentemente dificuldades alimentares e observa-se um atraso do desenvolvimento psicomotor moderado a grave. Em 75% dos casos ocorrem anomalias cardíacas, particularmente estenose pulmonar, cardiomiopatia hipertrófica ou defeitos do septo interauricular.⁴⁸

A fâcias dos doentes afetados caracteriza-se por uma região frontal ampla, com constrição temporal bilateral. As fendas palpebrais têm uma curvatura inferior, a pirâmide nasal é deprimida e os pavilhões auriculares têm rotação posterior e hélix proeminentes.

Nos doentes com SCFC predominam as alterações ectodérmicas, nomeadamente o cabelo curto e encaracolado ou frisado, descamação ictiosiforme e hiperqueratose folicular generalizada.⁴⁹ Pode observar-se uleritema ofriogenes, com hiperqueratose folicular, eritema e alopecia cicatricial dos supracílios.¹⁸ Na idade adulta a hiperqueratose palmoplantar é frequente, podendo ou não associar-se a linfedema. Os

hemangiomas infantis estão presentes em cerca de 25% dos casos.⁵⁰ Ocasionalmente podem surgir MCL ou lântigos.¹⁸

A SCFC não tem estabelecida a associação a um risco aumentado de neoplasia, embora a raridade da doença dificulte a valorização deste risco. Foram, no entanto, descritos casos de neoplasias, pelo que o mesmo não deve ser menosprezado.^{51,52}

PERSPETIVAS FUTURAS

O conhecimento das vias de sinalização intracelular envolvidas nas rasopatias permite detetar possíveis alvos terapêuticos. À semelhança do que ocorre no tratamento de neoplasias, os moduladores da via RAS/MAPK poderão teoricamente permitir o controlo das manifestações das rasopatias. Atualmente estão em curso estudos em animais que procuram testar esta hipótese, recorrendo a diferentes alvos terapêuticos, com resultados potencialmente promissores ao nível do tratamento das anomalias cardíacas e desempenho cognitivo destes doentes.⁵³

CONCLUSÃO

A via RAS/MAPK desempenha um papel fundamental na oncogénese e no desenvolvimento. As rasopatias, grupo de síndromes genéticas causadas por mutações nos genes reguladores desta via, afetam 1 em cada 1000 indivíduos e manifestam-se clinicamente de forma heterogénea, podendo ocorrer uma sobreposição fenotípica entre elas. Embora as manifestações cutâneas não sejam específicas, o seu reconhecimento é importante no estabelecimento do diagnóstico clínico, primeiro passo na marcha diagnóstica até à confirmação genética definitiva. Nas rasopatias, o seguimento clínico adequado permite a deteção precoce de complicações, nomeadamente cardiovasculares, neoplásicas e do desenvolvimento, o que pode minimizar o seu impacto e gravidade.

Conflitos de interesse: Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.

Suporte financeiro: O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio ou bolsa.

Conflicts of interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financing Support: This work has not received any contribution, grant or scholarship.

REFERÊNCIAS

1. Ashton-Beaucage D, Therrien M. How Genetics Has Helped Piece Together the MAPK Signaling Pathway. *Methods Mol Biol.* 2017;1487: 1-21.
2. Tidyman WE, Rauen KA. The RASopathies: developmental syndromes of Ras/MAPK pathway dysregulation. *Curr Opin Genet Dev.* 2009; 19:230-6.
3. Niemeyer CM. RAS diseases in children. *Haematologica.* 2014;99:1653-62.
4. Der CJ, Krontiris TG, Cooper GM. Transforming genes of human bladder and lung carcinoma cell lines are

- homologous to the ras genes of Harvey and Kirsten sarcoma viruses. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1982; 79: 3637-40.
5. Ishioka C, Ballester R, Engelstein M, Vidal M, Kassel J, The I, et al. A functional assay for heterozygous mutations in the GTPase activating protein related domain of the neurofibromatosis type 1 gene. *Oncogene*. 1995 2; 10: 841-7.
 6. Bos JL. Ras Oncogenes in Human Cancer: a Review. *Cancer Res*. 1989; 49: 4682-9.
 7. Hernández-Martín, Torrelo A. Rasopatías: trastornos del desarrollo con predisposición al cáncer y manifestaciones cutáneas. *Actas Dermosifiliogr*. 2011; 102:402-16.
 8. Nava C, Hanna N, Michot C, Pereira S, Pouvreau N, Niihori T, et al. Cardio-facio-cutaneous and Noonan syndromes due to mutations in the RAS/MAPK signalling pathway: genotype-phenotype relationships and overlap with Costello syndrome. *J Med Genet*. 2007; 44:763-71.
 9. Smpokou P, Zand DJ, Rosenbaum KN, Summar ML. Malignancy in Noonan syndrome and related disorders. *Clin Genet* 2015; 88:516-22.
 10. Heredia Ramírez CE, Barros F, Barreiro Conde J, Castro-Feijóo L, Cabanas Rodríguez P, Pombo Arias M. Rasopatías. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 2013; 4:68-86.
 11. Hasle H. Malignant diseases in Noonan syndrome and related disorders. *Horm Res*. 2009; 72(Suppl 2):8-14.
 12. Loh ML, Vattikuti S, Schubbert S, et al. Mutations in PTPN11 implicates the SHP-2 phosphatase in leukemogenesis. *Blood*. 2004; 103:2325-31.
 13. Nemes E, Farkas K, Kocsis-Deák B, Drubi A, Sulák A, Tripszki K, Dósa P, Ferenc L, Nagy N, Széll M. Phenotypical diversity of patients with LEOPARD syndrome carrying the worldwide recurrent p.Tyr279Cys PTPN11 mutation. *Arch Dermatol Res*. 2015; 307:891-5.
 14. Limongelli G, Pacileo G, Marino B, Digilio MC, Sarkozy A, Elliott P, et al. Prevalence and clinical significance of cardiovascular abnormalities in patients with the LEOPARD syndrome. *Am J Cardiol*. 2007; 100:736-41.
 15. Carcavilla A, Santomé JL, Pinto I, Sánchez-Pozo J, Guillén-Navarro E, Martín-Frías M, et al. LEOPARD syndrome: a variant of Noonan syndrome strongly associated with hypertrophic cardiomyopathy. *Rev Esp Cardiol*. 2013; 66:350-6.
 16. Sarkozy A, Conti E, Digilio MC, Marino B, Morini E, Pacileo G, et al. Clinical and molecular analysis of 30 patients with multiple lentiginos LEOPARD syndrome. *J Med Genet*. 2004; 41:e68.
 17. Zhang Z, Cheng R, Liang J, Ni C, Li M, Yao Z. Lentiginous phenotypes caused by diverse pathogenic genes (SASH1 and PTPN11): clinical and molecular discrimination. *Clin Genet*. 2016; 90:372-7.
 18. Hernández-Martín A, Duat-Rodríguez A. An update on neurofibromatosis type 1: not just café-au-lait spots, freckling, and neurofibromas. An update. Part I. dermatological clinical criteria diagnostic of the disease. *Actas Dermosifiliogr*. 2016; 107:454-64.
 19. Viskochil D, Buchberg AM, Xu G, Cawthon RM, Stevens J, Wolff RK, et al. Deletions and a translocation interrupt a cloned gene at the neurofibromatosis type 1 locus. *Cell*. 1990;62:187.
 20. Ratner N, Miller SJ. A RASopathy gene commonly mutated in cancer: the neurofibromatosis type 1 tumor suppressor. *Nat Rev Cancer*. 2015; 15:290-301.
 21. Neurofibromatosis. Conference statement. National Institutes of Health Consensus Development Conference. *Arch Neurol*. 1988; 45:575-8.
 22. DeBella K, Szudek J, Friedman JM. Use of the National Institutes of Health criteria for diagnosis of neurofibromatosis 1 in children. *Pediatrics* 2000; 105:608-14.
 23. Brems H, Chmara M, Sahbatou M, Denayer E, Taniguchi K, Kato R, et al. Germline loss-of-function mutations in SPRED1 cause a neurofibromatosis 1-like phenotype. *Nat Genet*. 2007; 39:1120-6.
 24. Serra E, Rosenbaum T, Winner U, Aledo R, Ars E, Estivill X, et al. Schwann cells harbor the somatic NF1 mutation in neurofibromas: Evidence of two different Schwann cell subpopulations. *Hum Mol Genet*. 2000; 9:3055-64.
 25. Hernández-Martín A, Duat-Rodríguez A. An update on neurofibromatosis type 1: not just café-au-lait spots and freckling. Part ii. Other skin manifestations characteristic of nf1. nf1 and cancer. *Actas Dermosifiliogr*. 2016; 107:465-73.
 26. Hernandez-Martín A, Garcia-Martinez FJ, Duat A, Lopez-Martín I, Noguera-Morel L, Torrelo A. Nevus anemicus: A distinctive cutaneous finding in neurofibromatosis type 1. *Pediatr Dermatol*. 2015; 32:342-7.
 27. Marque M, Roubertie A, Jausset A, Carneiro M, Meunier L, Guillot B, Pinson L, Pinson S, Bessis D. Nevus anemicus in neurofibromatosis type 1: a potential new diagnostic criterion. *J Am Acad Dermatol*. 2013; 69:768-75.
 28. Fenot M, Stalder JF, Barbarot S. Juvenile xanthogranulomas are highly prevalent but transient in young children with neurofibromatosis type 1. *J Am Acad Dermatol*. 2014; 71:389-90.
 29. Brems H, Park C, Maertens O, Pemov A, Messiaen L, Upadhyaya M, et al. Glomus tumors in neurofibromatosis type 1: genetic, functional, and clinical evidence of a novel association. *Cancer Res*. 2009; 69:7393-401.
 30. Kumar MG, Emnett RJ, Bayliss SJ, Gutmann DH. Glomus tumors in individuals with neurofibromatosis type 1. *J Am Acad Dermatol*. 2014; 71:44-8.
 31. Allouche J, Bellon N, Saidani M, Stanchina-Chatrousse L, Masson Y, Patwardhan A, et al. In vitro modeling of hyperpigmentation associated to neurofibromatosis type 1 using melanocytes derived from human embryonic stem cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2015; 112: 9034-9.
 32. Hirbe AC, Gutmann DH. Neurofibromatosis type 1: a multidisciplinary approach to care. *Lancet Neurol*. 2014; 13:834-43.
 33. Seminog OO, Goldacre MJ Risk of benign tumours of nervous system, and of malignant neoplasms, in people with neurofibromatosis: population-based record-linkage study. *Br J Cancer*. 2013; 108:193-8.
 34. Pemov A, Li H, Patidar R, Hansen NF, Sindiri S, Hartley SW, et al. The primacy of NF1 loss as the driver of tumorigenesis in neurofibromatosis type 1-associated plexiform neurofibromas. *Oncogene*. 2017(*in press*).
 35. Kiuru M, Busam KJ The NF1 gene in tumor syndromes and melanoma. *Lab Invest*. 2017; 97:146-57.
 36. Brems H, Pasmant E, Van Minkelen R, Wimmer K,

Educação Médica Contínua

- Upadhyaya M, Legius E, et al. Review and update of SPRED1 mutations causing Legius syndrome. *Hum Mutat.* 2012; 33:1538-46.
37. Pasmant E, Ballerini P, Lapillonne H, Perot C, Vidaud D, Leverger G, et al. SPRED1 disorder and predisposition to leukemia in children. *Blood* 2009; 114:1131
38. Hirata Y, Brems H, Suzuki M, Kanamori M, Okada M, Morita R, et al. Interaction between a Domain of the Negative Regulator of the Ras-ERK Pathway, SPRED1 Protein, and the GTPase-activating Protein-related Domain of Neurofibromin Is Implicated in Legius Syndrome and Neurofibromatosis Type 1. *J Biol Chem.* 2016; 291:3124-34.
39. Pasmant E, Gilbert-Dussardier B, Petit A, de Laval B, Luscan A, Gruber A, et al. SPRED1, a RAS MAPK pathway inhibitor that causes Legius syndrome, is a tumour suppressor downregulated in paediatric acute myeloblastic leukaemia. *Oncogene.* 2015; 34:631-8.
40. Gripp KW, Lin AE, Stabley DL, Nicholson L, Scott Jr CI, Doyle D, et al. HRAS mutation analysis in Costello syndrome: genotype and phenotype correlation. *Am J Med Genet A.* 2006; 140:1-7.
41. Lin AE, Grossfeld PD, Hamilton RM, Smoot L, Gripp KW, Proud V, et al. Further delineation of cardiac abnormalities in Costello syndrome. *Am J Med Genet A.* 2002; 111:115-29.
42. Siegel DH, Man JA, Krol AL, Rauen KA. Dermatological Phenotype in Costello Syndrome: Consequences of Ras Dysregulation in Development. *Br J Dermatol.* 2012; 166:601-7.
43. Rauen KA, Schoyer L, McCormick F, Lin AE, Allanson JE, Stevenson DA, et al. Proceedings from the 2009 genetic syndromes of the Ras/MAPK pathway: From bedside to bench and back. *Am J Med Genet A.* 2010; 152A:4-24.
44. Gripp KW. Tumor predisposition in Costello syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2005; 137C:72-7.
45. Beukers W, Hercegovac A, Zwarthoff EC. HRAS mutations in bladder cancer at an early age and the possible association with the Costello Syndrome. *Eur J Hum Genet.* 2014; 22:837-9.
46. Niihori T, Aoki Y, Narumi Y, Neri G, Cave H, Verloes A, et al. Germline KRAS and BRAF mutations in cardio-facio-cutaneous syndrome. *Nat Genet.* 2006; 38:294-6.
47. Dentici, MLSarkozy A, Pantaleoni F, Carta C, Lepri F, Feresse R, et al. Spectrum of MEK1 and MEK2 gene mutations in cardio-facio-cutaneous syndrome and genotype-phenotype correlations. *Eur J Hum Genet.* 2009; 17:733-40.
48. Roberts A, Allanson J, Jadico SK, Kavamura MI, Noonan J, Opitz JM, et al. The cardiofaciocutaneous syndrome. *J Med Genet.* 2006; 43:833-42.
49. Pierpont ME, Magoulas PL, Adi S, Kavamura MI, Neri G, Noonan J, et al. Cardio-facio-cutaneous syndrome: clinical features, diagnosis, and management guidelines. *Pediatrics.* 2014; 134: e1149-e1162.
50. Siegel DH, McKenzie J, Frieden IJ, Rauen KA. Dermatologic findings in 61 mutation-positive individuals with cardio-facio-cutaneous syndrome. *Br J Dermatol.* 2011; 164:521-9.
51. Niihori T, Aoki Y, Narumi Y, Neri G, Cave H, Verloes A, et al. Germline KRAS and BRAF mutations in cardio-facio-cutaneous syndrome. *Nat Genet.* 2006; 38:294-6.
52. Al-Rahawan MM, Chute DJ, Sol-Church K, Gripp KW, Stabley DL, McDaniel NL, et al. Hepatoblastoma and heart transplantation in a patient with cardio-facio-cutaneous syndrome. *Am J Med Genet A.* 2007; 143A:1481-8.
53. Korf B, Ahmadian R, Allanson J, Aoki Y, Bakker A, Wright EB, et al. The third international meeting on genetic disorders in the RAS/MAPK pathway: towards a therapeutic approach. *Am J Med Genet A.* 2015; 167A:1741-6.

VERIFIQUE O QUE APRENDEU

- 1. As rasopatias são doenças do desenvolvimento provocadas por mutações nos genes da via RAS/MAPK.**
- 2. As manifestações clínicas das rasopatias são muito específicas de cada síndrome.**
- 3. A NF1 é a rasopatia mais frequente, associando ao desenvolvimento de MCL, efélides inguinais e axilares, bem como neurofibromas.**
- 4. A SL tem características clínicas sobreponíveis à NF1, como MCL e efélides. Contudo, estes doentes não desenvolvem neurofibromas, gliomas do nervo óptico e tumores ósseos.**
- 5. A SLP é provocada mutação do gene *PTPN11*, ativadora da via RAS/MAPK.**
- 6. A SC caracteriza-se pelo desenvolvimento de neurofibromas e por serem frequentemente observados nevus anemicus.**
- 7. A SCFC caracteriza-se por uma fácies característica, atraso global do desenvolvimento e alterações ectodérmicas, como cabelo encaracolado curto, hiperqueratose folicular e descamação ictiosiforme.**

Chave: V - Verdadeiro; F - Falso; 1 - V; 2 - V; 3 - V; 4 - V; 5 - F; 6 - F; 7 - V